

論文の内容の要旨

氏名：梅 田 香 織

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト LXR α 新規スプライシング変異体の作用機序の解明

核内受容体 liver X receptor (LXR) はリガンド依存性転写因子であり、LXR α 及びLXR β が存在する。LXR は体内で脂質やコレステロールの代謝調節センサーとして働くことから、動脈硬化やメタボリックシンドロームなどの標的として注目されている。本研究において、私はヒト LXR α の2種のスプライシング変異体 LXR α 4 及び LXR α 5 を同定した。これまで核内受容体のスプライシング変異体に関して数多くの報告があり組織特異的な機能や病態との関連が示唆されているが、LXR α 変異体についてはまだその詳細は明らかではない。そこで、同定した2種を含む3種のヒト LXR α 変異体 LXR α 3、LXR α 4 及び LXR α 5 の生体内における発現、機能及び病態との関連性を検討した。

各種ヒト組織及びがん由来細胞株における変異体の mRNA またはタンパク質発現を調べたところ、がん細胞では LXR α 3 の明らかな発現が、LXR α 4 及び LXR α 5 の弱い発現が確認された。また、ヒト正常組織の各変異体の発現は野生型 LXR α 1 と比べ弱いものであった。マウス組織においては LXR α 3 及び LXR α 4 の弱い発現が認められた。次に、各変異体のリガンド依存性転写誘導活性を評価したところ、LXR α 4 のみで弱い活性が示された。また、DNA への結合性を調べたところ、LXR α 4 及び LXR α 5 が DNA 上の LXR 結合領域へ結合した。ヘテロ二量体パートナーであるレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor, RXR) 及びコファクタータンパク質との相互作用を評価したところ、LXR α 4 は RXR と弱く相互作用した。また、LXR α 4 及び LXR α 5 はコファクタータンパク質と弱く相互作用するが、その様式は LXR α 1 と異なることが明らかとなった。さらに、野生型 LXR α 1 に対する変異体のドミナントネガティブ効果を検討したところ、LXR α 5 のみが LXR α 1 の活性を抑制した。

以上の結果から、各 LXR α スプライシング変異体は、組織、細胞間で異なる発現パターンを示すこと、また転写レベルにおいて、リガンド結合から RXR との二量体形成、コファクター複合体の形成、そして DNA の応答配列への結合に至る過程に選択性があることから、LXR のスプライシング制御機構の代謝関連疾患等 LXR が関与する病態への関連性が示唆された。